Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Untersuchungen an experimentell hypertonischen Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Ernst Stricker

med. pract., von Basel und Herisau

Basel, 1948
Buchdruckerei G. Krebs Verlagsbuchhandlung AG., Basel

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Untersuchungen an experimentell hypertonischen Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Ernst Stricker
med. pract., von Basel und Herisau

Basel, 1948
Buchdruckerei G. Krebs Verlagsbuchhandlung AG., Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Professor Dr. Rolf Meier
am 22. Nov. 1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Arbeit wurde ausgeführt auf Anregung und unter Leitung von Professor Dr. Rolf Meier.

Inhaltsübersicht

A. Einführung

B. Nephrotrophe Wirkung

C. Hypertonieversuche

I. Methodik

a) Allgemeines
b) Blutdruckmessung
c) Operative Methode
d) Kriterien zur Beurteilung der experimentellen renalen Hypertonie

II. Versuchsergebnisse

a) Steroide

1. Perandren
2. Lutocyclin
3. Pregnenolon

b) Sympathikolytika

1. Priscol
2. Präparat 7337

c) Präparat 5968

D. Zusammenfassung

E. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0209

A. Einführung

Eine grosse Reihe von Untersuchungen wurde bereits durchgeführt, um die durch Eingriffe an der Niere erzeugte experimentelle Hypertonie zu beeinflussen. In dieser Hinsicht ist es notwendig, zu unterscheiden, ob der Blutdruck herabgesetzt wird, ohne dass der pathologische Verlauf der „Krankheit" geändert wird, oder ob die Blutdrucksenkung als Ausdruck dafür angesehen werden kann, dass der die Hypertonie bedingende Mechanismus beeinflusst wurde. Es ist nicht entschieden, ob Blutdrucksenkung bei renaler experimenteller Hypertonie Kennzeichen des durch die Therapie geänderten Krankheitsverlaufes ist, ebensowenig, ob mit einer Beeinflussung des Blutdrucks allein der Gesamtzustand eines Hochdrucktieres in günstigem Sinne alteriert wird oder nur ein zweckmässiger Ausgleichsvorgang gestört wird.

Die bisher vorliegenden Resultate lassen vielfach keine genügenden Anhaltspunkte in der oben dargelegten Richtung erkennen. Ihre Zusammenstellung gibt aber doch gewisse Unterlagen für die weitere Bearbeitung. Es ist nicht möglich, eine begründete Gruppierung der bisher durchgeführten Untersuchungen nach chemisch pharmakologischen Gesichtspunkten vorzunehmen; gewisse Stoffgruppen scheinen aber in besonderem Masse interessant zu sein.

Bing (1) stellte auf Grund von Nierenperfusionsversuchen die Hypothese auf, dass unter anoxämischen Bedingungen die normalerweise in der Niere erfolgende Desaminierung von Aminosäuren unterbleibt und deshalb drucksteigernde Amine entstehen können. Kisch (2) fand, dass gewisse Chinone bei der oxydativen Desaminierung von Aminosäuren als Katalysatoren wirken und Soloway und Oster (3) stellten fest, dass in vitro die pressorische Wirkung von aromatischen Aminen durch Chinone aerob zerstört wird. Friedman et. al. (4) fanden verschiedene Chinone mit blutdrucksenkender Wirkung. Oster und Sobotka (5) untersuchten einige Orthochinonderative des Adrenalins und fanden bei parenteraler Applikation Blutdrucksenkung bei experimentell hypertonischen Ratten, dagegen keine Wirkung am Normaltier. Sie konnten einen parasympathischen, sympathikolytischen oder peripher-muskulären Angriffspunkt ausschliessen. Oster (6) erklärte den von Schroeder, Adams (7) festgestellten blutdrucksenkenden Effekt von Tyrosinase eher mit der enzymatischen Oxydation der Pressoramine als mit ihrer Inaktivierung durch Orthochinonvorstufen, die durch die Tyrosinase gebildet werden. Prinzmetal et. al. (8) erhielten aber auch mit durch Hitze inaktivierten Tyrosinase-Extrakten aus Pilzen Blutdrucksenkung an der Ratte.

Grollman (9) konnte mit Extrakten aus Fischöl den Blutdruck hypertonischer Ratten herabsetzen und fand gleichfalls eine Wirkung bei hypertonischen Patienten. Das wirksame Prinzip ist noch unbekannt, es handelt sich möglicherweise um ein Chinon. Reed et. al. (10) fanden, dass Nembutal und Yohimbin nur

bei länger bestehender Hypertonie blutdrucksenkend wirken und zogen den Schluss, dass der anfänglich renal bedingte Hochdruck später durch einen vom sympathischen Nervensystem vermittelten nervösen Mechanismus abgelöst werde.

Bei der Untersuchung allgemein gebräuchlicher depressorischer Substanzen fanden Grollman, Harrison und Williams (11) an der hypertonischen Ratte, abgesehen von akuter Beeinflussung, keine Wirkung von Nitriten, Kaliumrhodanid, Acetylcholin und Extrakt aus Allium sativum. An Goldblatt-Hunden durch Moss und Wakerlin (12) geprüfte Vitamine ergaben keine Blutdrucksenkung, mit Ausnahme von Vitamin K, eines von Schwarz und Ziegler (13) untersuchten Chinonderivates. Wakerlin und Gaines (14 a, b) fanden am Hund keine Wirkung von getrocknetem Pankreas, Nebennieren-, Leber- und Hypophysenextrakten; auch Testosteron war nicht blutdruckwirksam. Dagegen erhielten Grollman, Harrison und Williams (15) mit Testosteron, Oestradiol und Progesteron eine Blutdrucksteigerung, die sie mit Nierenextrakten senken konnten.

Die chirurgischen Eingriffe am sympathischen Nervensystem, mit denen es in geeigneten Fällen gelingt, den menschlichen Hochdruck herabzusetzen, belegen weiter die mögliche Wirkung von sympathikolytisch wirkenden Stoffen. In jüngster Zeit werden in Nordamerika essentielle Hypertoniker mit hohen, fraktionierten Dosen von Priscol behandelt.

Die Schwierigkeiten, die sich bei der Beurteilung des blutdrucksenkenden Effektes ergeben, wurden von verschiedener Seite hervorgehoben. Sie sind einerseits bedingt durch toxische unspezifische Wirkungen, anderseits ist bekannt, dass zahlreiche pyrogene Substanzen schockartige Zustände mit Blutdrucksenkung hervorbringen. Goldblatt, Kahn und Lewis (17) erhielten Blutdrucksenkung mit parenteraler Applikation von verunreinigtem Inulin, Glukose, destilliertem Wasser, Milch und Typhusvakzine, sowie durch Erzeugung von subkutanen mischinfizierten Abscessen. Es ist auch bekannt, dass der Blutdruck experimentell hypertonischer Hunde herabgesetzt ist, wenn sie an Staupe erkranken.

Ausser diesen Befunden liegt eine Reihe von Arbeiten vor, die sich mit der Frage der Hypertrophie, bzw. der kompensatorischen Hypertrophie der Niere befassen. Von verschiedenen Autoren (18—22) wurde beschrieben, dass besonders Testosteron einen erheblichen Einfluss auf das Nierengewicht besitzt. Trotzdem wurde bisher auch mit dieser Substanz keine Wirkung bei der experimentellen Hypertonie der Ratte beobachtet.

Nach welchem Mechanismus die zur Behandlung der Hypertonie verwendeten Stoffe wirken, kann nur schwer beurteilt werden. Ebenso ist unklar, weshalb unter anderen Verhältnissen ungleiche Ergebnisse erzielt wurden. Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, dass bei den meisten Methoden irreversible mechanische Veränderungen an der Niere oder ihrer Blutzufuhr gesetzt werden, sodass möglicherweise gewisse Wirkungen an der Niere, besonders regeneratorischen Charakters, nicht eintreten können.

Es schien deshalb zweckmässig, eine Reihe von in Betracht fallenden Stoffen nochmals zu untersuchen, mit Berücksichtigung dieser Möglichkeit. Hierzu bot eine von Meier und Zbinden (23) ausgearbeitete Niereneinkapselungsmethode insofern bessere Voraussetzungen, als sie erlaubt, das mechanische Agens der Nierenkompression leicht zu entfernen und so eine Regeneration nicht von vorneherein zu verhindern. Es wurden mit dieser Methode Stoffe aus verschiedenen Gruppen untersucht, nachdem die Wirkung dieser Substanzen auf die kompensa-

torische Hypertrophie der Niere festgestellt wurde, um diesen Faktor innerhalb ihrer Wirkung auf den Blutdruck beurteilen zu können.

Die untersuchten Pharmaka lassen sich in drei verschiedene Gruppen einteilen:

a) Steroidhormone
   1. Testosteronpropionat — Perandren
   2. Progesteron — Lutocyclin
   3. Pregnenolon, ein in der Konstitution dem Lutocyclin ähnliches Steroid

b) Sympathikolytika
   1. 2-Benzyl-imidazolin-hydrochlorid — Priscol
   2. Präparat 7337, ein Diphenyl-Imidazolin mit sympathikolytischer Wirkung

c) Präparat 5968, ein Phtalazinderivat mit zentral blutdrucksenkender Wirkung.

B. Nephrotrophe Wirkung

Vorerst wurden alle Stoffe auf ihre nephrotrophe Wirkung geprüft. Die Methodik wurde den Hochdruckversuchen soweit als möglich angeglichen, d. h. wir prüften, ob bei einseitiger Nephrektomie die kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden Niere gesteigert werden kann. Nach MacKay erreicht die kompensatorische Hypertrophie ihr Maximum nach 40 Tagen. Soviel betrug das Intervall zwischen Nephrektomie und Gewichtsbestimmung der belassenen Niere. In jeder Gruppe wurden 15—20 männliche Albino-Ratten rechtsseitig nephrektomiert, d. h. im ganzen 140 Tiere. Sie erhielten ad libitum das gleiche Futter angeboten, bestehend aus einer Körnermischung, mit Wasser verdünnter Milch und Brotabschnitten; zweimal wöchentlich wurde anstelle der Körner ein Brei aus verschiedenen Getreidemehlen, Brennesselpulver, Milchpulver und Lebertran gegeben. Alle Stoffe wurden subkutan appliziert. Das Gewicht der Nieren wurde nach sanftem Auspressen von Blut sofort gewogen. Das Trockengewicht wurde bestimmt nach 48 Stunden langem Belassen im Trockenschrank bei 105° C. Alle Nierengewichte wurden auf Körperoberfläche bezogen (24), da innerhalb der verschiedenen Gruppen bei Versuchsbeginn das Körpergewicht der einzelnen Tiere von 100—200 g schwankte. Die Körperoberfläche von Ratten berechnet sich nach der Formel von Meeh mit $0 = 9{,}1 \sqrt[3]{6^2}$.

Die Gewichtsmittelwerte der Gruppen zeigten vor dem Versuch nur geringe Unterschiede, wie Kolonne 1 der Tabelle 1 zeigt.

Die Werte der zweiten Kolonne lassen die geringe Streuung erkennen, die sich aus der Beziehung der Nierengewichte auf die Körperoberfläche ergibt. Bemerkenswert ist der tiefe Wert der Kontrollgruppe bei Versuchsanfang, der in der letzten Kolonne die relativ grosse Gewichtszunahme der Nieren bedingt. Kolonne 3 und 4 enthalten die entsprechenden Angaben nach Abschluss des Versuches. In Kolonne 5 sind die Mittelwerte der trocken gewogenen Nieren dargestellt. Der entsprechend hohe Wert der Perandren-Gruppe beweist, dass

Beeinflussung der kompensatorischen Hypertrophie
Intervall: 40 Tage Mittelwerte von 15-20 Tieren

Präparat Dosierung	1 Körpergewicht in g bei Vers.-Beginn	2 Nierengewicht in mg/100 cm² Oberfläche	3 Körpergew. in g bei Vers.-Ende	4 Nierengew. in mg/100 cm² Oberfläche	5 Trockengew. in mg/100 cm² Oberfläche	6 Gewichtszunahme d. Nieren
Kontrolltiere	145	228	200	364	82,3	1,60
Perandren wöchentl. 3·10 mg/kg s.c.	150	233	186	397	89,5	1,74
Lutocyclin wöchentl. 3·25 mg/kg s.c.	143	242	197	357	79,8	1,46
Pregnenolon wöchentl. 3·25 mg/kg s.c.	149	236	197	360	83,8	1,53
5968 täglich 10 mg/kg s.c.	152	241	195	339	80,0	1,41
Priscol täglich 5 mg/kg s.c.	163	242	216	328	75,3	1,36
7337 täglich 5 mg/kg s.c.	157	244	207	345	80,0	1,42

Tabelle 1

die grössere Nierengewichtszunahme dieser Tiere nicht durch einen vermehrten Flüssigkeitsgehalt der Organe bedingt ist. In der letzten Kolonne ist das Verhältnis des Gewichts der hypertrophischen zum Gewicht der entfernten Niere dargestellt. Es wurde darauf verzichtet, diese Oberflächen-bezogene Nierengewichtszunahme noch in Relation zu bringen mit der Körpergewichtszunahme während des Versuches. Wenn normalerweise das Gewicht der beiden Nieren gleich gross ist, ergibt sich in unserem Versuch eine Gewichtssteigerung der hypertrophierenden Niere um durchschnittlich 50%.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass ausser Testosteron keine der untersuchten Substanzen die kompensatorische Hypertrophie steigert, dass aber auch keine Hemmung derselben bewirkt wird. Es ist somit anzunehmen, dass nur im Falle des Testosterons eine Wirkung auf die Regeneration der Niere in Betracht gezogen werden muss.

C. Hypertonieversuche

I. Methodik

a) Allgemeines:

Bei allen Versuchen wurden nur männliche Albino-Ratten verwendet. Die Dauer der Versuche erstreckte sich auf ungefähr 100 Tage, sodass im Vergleich zu üblichen Methoden der Blutdruckbeeinflussung von einem chronischen Versuch gesprochen werden kann. Es befanden sich je 2—4 Tiere zusammen in einem Käfig, die das oben beschriebene Futter bekamen.

Das Körpergewicht wurde morgens nüchtern vor der Blutdruckmessung bestimmt.

Alle Stoffe wurden subkutan appliziert, bei Steroiden in öliger Lösung konnte die Resorption der relativ grossen Mengen durch leichte Massage nach der Injektion verbessert werden.

b) Blutdruckmessung:

Die verwendete, etwas modifizierte plethysmographische Methode, die von Byrom und Wilson (25), Williams, Harrison und Grollman (26) angegeben wurde, ermöglicht ohne weiteres oft wiederholte Messungen. Da bei Messung ohne Narkose die Tiere durch häufige Bestimmungen angewöhnt und trainiert werden müssen, konnten wir bei unseren Versuchen nicht auf die Anwendung einer leichten Aethernarkose verzichten. Unsere Befunde entsprechen den bei Byrom und Wilson von mehreren Autoren zusammengewählten Werten. Der Einfluss der Narkose ist bei entsprechender Uebung und gleichmässiger Dosierung gering und bei jeder Messung gleichwertig.

Zahlreiche weitere Faktoren können aber die Resultate so stark beeinflussen, dass es notwendig ist, darauf näher einzugehen. Die Temperatur des Aufnahmeraumes für die Ratte wird konstant gehalten, die vasodilatatorische Wirkung des Aethers macht ein starkes Erwärmen des Tieres überflüssig. Sobin (27) fand, dass die Blutdruckwerte gleichzeitig direkt gemessenen Werten entsprechen, wenn das Wasser des Plethysmographen auf 42° erwärmt wird, dagegen fand er sie ca. 20 mm erniedrigt bei einer Wassertemperatur von nur 20°. Ein so bedeutender Einfluss der Temperatur wurde von uns nicht festgestellt. Es handelt sich vermutlich bei der Messung an der nicht narkotisierten Ratte um eine vorwiegend qualitative Aenderung der Möglichkeit, Pulsschwankung und Volumzunahme im Plethysmographen ablesen zu können, die sich entsprechend auch auf die gemessene Höhe des Blutdruckes auswirkt. Wie schon bemerkt, ergibt die Messung in Aethernarkose sehr deutliche Pulsschwankungen und ausgeprägte Volumveränderungen in der Kapillare und lässt den Einfluss der Wassertemperatur nicht so stark zur Geltung kommen.

Die Manchette beeinflusst in mehrfacher Beziehung die Messung. Dies ist besonders unangenehm, weil die den Schwanz komprimierende Gummimembran durch die wiederholten Druckschwankungen stark beansprucht wird und nach einigen hundert Messungen ersetzt werden muss. Die verwendeten Gummimanchetten von 9 mm Durchmesser ergeben beim Normaltier Mittelwerte von 110 mm Hg. Ersatzmanchetten werden bei Normalratten durch Korrektur des Manometers ebenfalls auf 110 mm geeicht. Die Länge der Manchette beträgt 35 mm und gibt nach Shuler, Kuperman und Hamilton (28) im notwendigen Bereich von 100—200 mm Hg Werte, die zum blutig gemessenen Druck in konstantem Verhältnis stehen.

c) Operative Methode:

Die von Meier und Zbinden (23) entwickelte Methode zur Erzeugung einer renalen Hypertonie bei der Ratte wurde etwas modifiziert. Es zeigte sich, dass die Nephrektomie der rechten Seite gleichzeitig mit dem Anlegen der Kapsel um die andere Niere erfolgen kann, ohne dass durch die grössere Beanspruchung die Verluste ansteigen. Dadurch wird die Versuchsdauer um das Intervall verkürzt, das sich zwischen Anlegen der Kapsel und Nephrektomie früher ergab. Zugleich entgeht man der Gefahr, 10 Tage nach der Einkapselung der linken Niere die allein funktionstüchtige rechte Niere zu entfernen und das Tier zu verlieren. Wir haben nie gesehen, dass es bei der gleichzeitigen Operation zu einer Anurie kam, obwohl die verbleibende Niere, die sofort die gesamte Ausscheidung zu übernehmen hat, zusätzlich unter erschwerenden Bedingungen gehalten wird. Die von Zbinden angeführten Resultate konnten bestätigt werden, sie erscheinen aber deshalb in einem andern Licht, weil in unseren Versuchen von einem tieferen Niveau der durchschnittlichen Blutdruckwerte ausgegangen wird und der sog. hypertonische Bereich entsprechend tiefer liegt. Schroeder (29) bezeichnet Ratten als hypertonisch, wenn der diastolische Druck 111 mm Hg und mehr beträgt und gleichzeitig das Herzgewicht um 12% gegenüber einem errechneten Normalwert erhöht ist. Zbinden unterschied bei einem Anfangsdruck von 120—125 mm Hg bei 150 mm Hg systolischem Druck hypertonische und nicht hypertonische Tiere. Wir verzichteten auf eine Unterscheidung von hypertonischen und nichthypertonischen Tieren. Dadurch, dass alle überlebenden Tiere ausgewertet wurden, glaubten wir am ehesten einen objektiven Vergleich der einzelnen Gruppen und Kontrolltiere zu ermöglichen. Dabei muss in

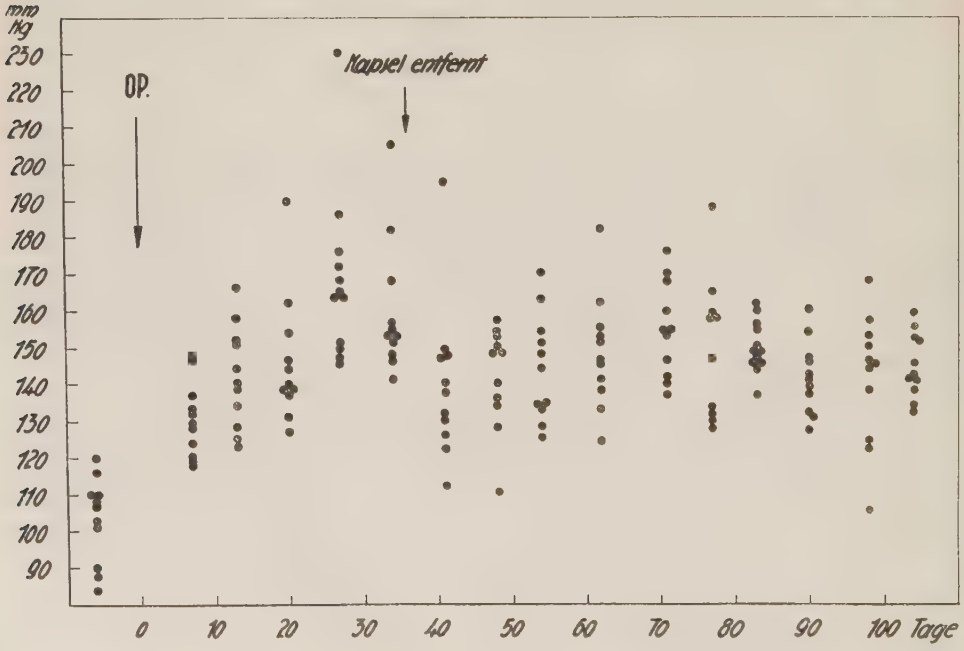

Abbildung 1

Kauf genommen werden, dass die Mittelwerte tiefer liegen als bei der Auswahl hypertonischer Tiere. Bei genügender Uebung gelingt es mit dieser Methode, nach 100 Tagen 60—70% überlebende Tiere zu bekommen. Um bei Abschluss der Versuche mindestens 10 überlebende Tiere zu haben, wurden pro Gruppe jeweils 15 Tiere eingesetzt. Im Verlauf der ersten 30—40 Tage nach der Operation steigt der Blutdruck um 40—50 mm Hg. Zu diesem Zeitpunkt wurden anfänglich den Tieren einzeln, je nach individuellem Verlauf, später grundsätzlich gruppenweise die Kapseln wieder entfernt.

Die besondere Schwierigkeit jeder Methode, einen genügend variablen, hochdruckerzeugenden Effekt zu erreichen, ist auch hier vorhanden. Es gelingt nur nach reichlicher Erfahrung, die Kompression der Niere durch die Kapsel mit möglichster Gleichmässigkeit zu bewerkstelligen. Ausserdem ist natürlich Voraussetzung, dass bei der Operation das Tiermaterial noch nicht in Versuchsgruppen aufgeteilt ist. Da die Dosierung der Nierenkompression mit Hilfe der Kapsel viel ausschlaggebender ist für die Entwicklung und den Verlauf des Hochdruckes als jede mögliche therapeutische Beeinflussung, ist leicht ersichtlich, wie grossen Wert auf eine gleichmässige Ausführung der Operation gelegt werden muss.

Abbildung 1 zeigt die Streuung der einzelnen Blutdruckwerte einer Gruppe von 11 Tieren, deren Mittelwerte in Abbildung 11 strichpunktiert wiedergegeben ist.

Beschreibung von Nephrektomie und Anlegen der Kapsel.

Tier in Bauchlage an den Extremitäten fixiert. Vertebraler Längsschnitt der geschorenen Haut von 2,5—3 cm. Präparation von Haut und Bauchwand der rechten Seite und Wegziehen der Haut mit Haken (Abb. 2).

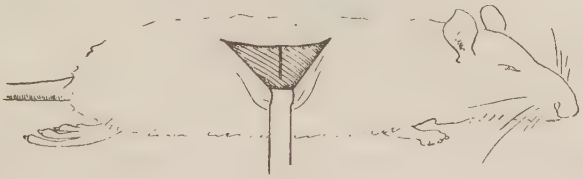

Abbildung 2

Bauchwandschnitt von ca. 1 cm. Hervorziehen der Niere, die von ihrer Kapsel befreit wird. Damit werden die Nebennieren zurückverlagert. Einfache Unterbindung von Urether und Gefässen zusammen (Abb. 3).

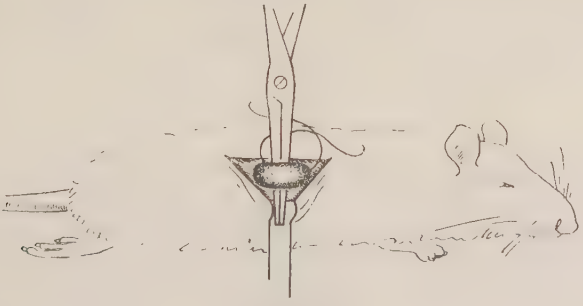

Abbildung 3

Entfernen der rechten Niere. Naht der Bauchwand. Präparation einer genügend grossen subkutanen Tasche vom Rückenschnitt auf die linke Seite, um zu vermeiden, dass die eingekapselte subkutan verlagerte linke Niere die Hautnaht unter Spannung hält. Bauchwandschnitt von ventral-caudal nach dorsal-cranial parallel dem Hauptgefäss und dem durchschimmernden oberen Milzrand (Abb. 4).

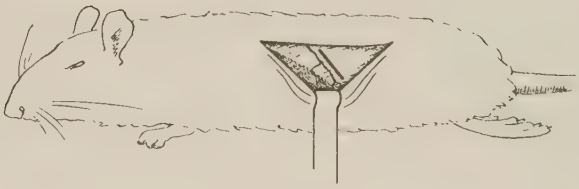

Abbildung 4

Hervorziehen der Niere und sorgfältige Entfernung des perirenalen Binde- und Fettgewebes. Anlegen der Zelluloseacetatkapsel und Ueberstreifen der Ringe zur Fixierung des geeigneten Innendurchmessers. Die Kapsel ist gerade im richtigen Grössenverhältnis angelegt, wenn sie mit der Niere spontan durch einen 2 mm breiten Streifen in kapillare Berührung kommt (Abb. 5).

Abbildung 5

Naht der Bauchwand von dorsal nach ventral ohne die Lücke für den Durchtritt der Hilusgefässe auf weniger als 5 mm zu verengern (Abb. 6).

Abbildung 6

Fortlaufende Hautnaht und Bestreichen mit Jodkollodium.

Die Zelluloseacetatkapseln und -Ringe können nicht mit Hitze sterilisiert werden. Man hält sich am besten einen Vorrat in einer neutralen desinfizierenden Lösung nach Grösse getrennt. Kapseln mit Innendurchmesser von 8, 9 und 10 mm genügen. Dagegen sollten Ringe mit höchstens 0,5 mm Differenz des Innendurchmessers zur Verfügung stehen. Bei Tieren von 100—200 g Operationsgewicht

genügt der Bereich von 7,5—10 mm; Breite der Ringe 3 mm, Länge der Kapseln 20—23 mm. Die Wandstärke und Elastizität muss einerseits eine Deformierung der Kapsel verhindern, andererseits macht eine zu grosse Stabilität Anwendung von Gewalt beim Spreizen und Einbringen der Niere nötig und erschwert die Manipulation gefährlich.

Die ganze Operation wird in Aethernarkose möglichst sauber, aber ohne Bestreben nach völliger Asepsis durchgeführt.

Das Entfernen der Kapsel gestaltet sich an der subkutan verlagerten Niere sehr einfach. Hautschnitt von 1,5 bis 2 cm parallel der palpierten Kapsel dicht dorsal davon. Durchtrennen der gebildeten bindegewebigen Hülle und der beiden Ringe. Herausziehen der Ringe und Entfernung der Kapsel durch Spreizen. Verschluss der Haut mit zwei Knopfnähten und Bestreichen mit Jodkollodium.

d) Kriterien zur Beurteilung der experimentellen renalen Hypertonie an Ratten.

Wir verfolgten den Verlauf unserer Hochdruckversuche nur an Hand des Körpergewichts und des Blutdrucks, erwähnen aber weitere mögliche Kriterien, die bei der Beurteilung besonders eines günstigen therapeutischen Effektes von Bedeutung sein können.

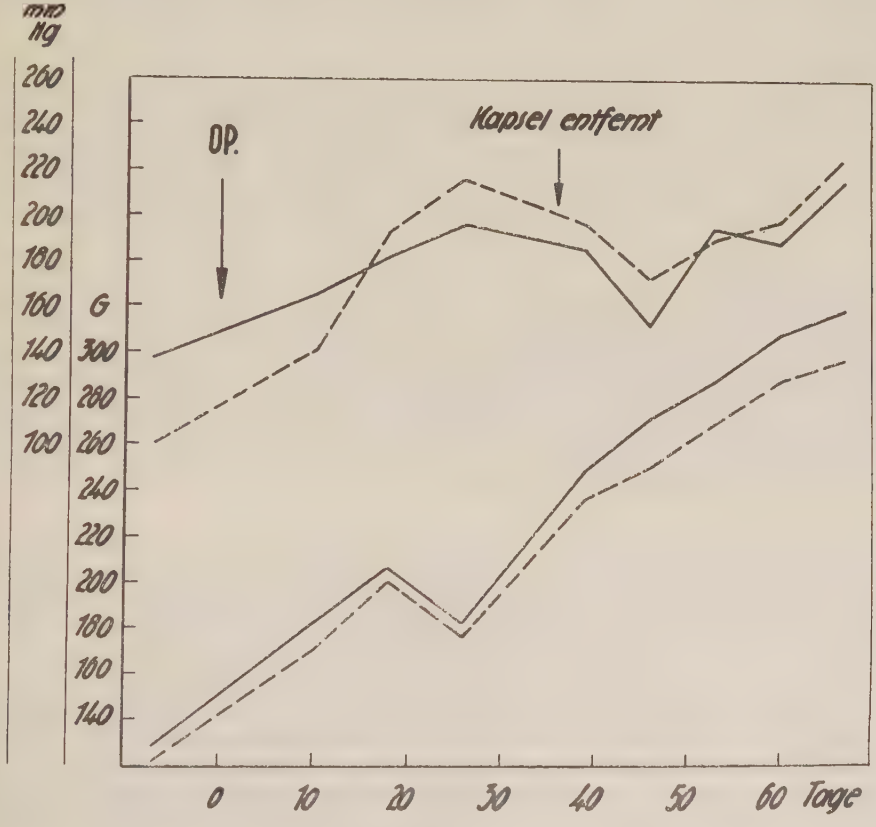

Abbildung 7

α) Gewicht:

Wie Abbildung 7 zeigt, besteht eine bemerkenswerte Relation zwischen dem Verlauf des Blutdrucks und des Gewichts. Die Entwicklung der Hypertonie verhindert die Gewichtszunahme nicht, bremst sie aber deutlich. Kurz vor dem Entfernen der Kapsel, wenn die kompensatorische Hypertrophie der verbliebenen Niere sich dem Maximum nähert, und als Folge der verstärkten Kompression die Blutdruckwerte entsprechend erhöht sind, tritt ein Stillstand oder geringer Abfall des Gewichts ein. Diese Abhängigkeit des Gewichts vom Verlauf des Blutdrucks führte uns anfänglich dazu, den Zeitpunkt der Entfernung der Kapsel von der Entwicklung der Gewichtskurve abhängig zu machen. Die Gewichtsabnahme des hypertonischen Tieres ist ein sehr zuverlässiger Anhaltspunkt und lässt mit Bestimmtheit nach kurzer oder längerer Zeit den Zustand der Insuffizienz erwarten, der sich durch steilen Blutdruckabfall, Gewichtssturz, Durchfall, hämorrhagische Konjunktivitis, struppiges Fell und klonische Krämpfe zu erkennen gibt.

Nach Entfernen der Kapsel setzt die Gewichtszunahme meistens verstärkt wieder ein, und entsprechend finden wir eine Senkung der Blutdruckkurve. Die Möglichkeit, bei der beschriebenen längeren Versuchsdauer eine therapeutische Wirkung nicht am Einfluss auf den Blutdruck, sondern aus verändertem Gewichtsverlauf der Tiere bei unveränderten Blutdruckwerten abzulesen, ist theoretisch denkbar.

β) Blutdruck:

Bei der Besprechung der Blutdruckmessung wurde bereits auf einige Schwierigkeiten hingewiesen. Zur Beurteilung des Blutdrucks muss aber noch darauf aufmerksam gemacht werden, dass mit der plethysmographischen Methode nur der systolische Blutdruck bestimmt werden kann. Schroeder (29) zeigte aber, dass bei Ratten mit Zellophanperinephritis anfänglich der systolische Druck allein erhöht sein kann.

γ) Ausfallstatistik:

Die Ausfallstatistik setzt ein wesentlich grösseres Versuchsmaterial voraus, würde bei festgestellter Blutdrucksenkung in der beschriebenen Versuchsanordnung aber grosse Bedeutung erlangen. Wir haben bei unseren Versuchen quantitativ und zeitlich keine verwertbaren Unterschiede der Verluste erhalten. Interkurrente Erkrankungen wie Lymphadenitis und Otitis und Ausfälle durch operationsbedingte Infektionen waren ausserdem bedeutender als Todesfälle, die auf Niereninsuffizienz zurückgeführt werden konnten.

δ) Nierenfunktionsprüfungen bei der Ratte erfordern bedeutenden Aufwand. Ihre Auswertung begegnet noch grösseren Schwierigkeiten als in der klinischen Anwendung. Sedimentuntersuchungen werden durch häufig auftretende, schon makroskopisch sichtbare Hämaturien in Frage gestellt.

ε) Grosse Bedeutung würden Unterschiede des Nierengewichtes nach längerer Versuchsdauer erhalten, da die beschriebene Methode durch die Wegnahme der Kapsel die Voraussetzung einer möglichen Nierenregeneration ergibt. Es sind weitere Untersuchungen im Gange, durch intraperitoneale Rückverlagerung der „dekapsulierten" Niere und Wahl reaktionsloser ertragenen Materials eine Nierengewichtsbestimmung zu ermöglichen, bei der das mitgewogene Bindegewebe das Resultat nicht unverwertbar macht.

ζ) Eine genaue histologische Beurteilung der Nieren wurde nicht versucht, da schon eine zuverlässige Unterscheidung von Normalnieren und solchen von Tieren mit langer exzessiver Hypertonie unsicher ist. Wir fanden histologische Zeichen von Nierendegeneration bei mit Lutocyclin und Pregnenolon behandelten Tieren, ohne ein Aenderung des Verlaufs von Blutdruck und Gewicht festgestellt zu haben.

η) Das Herzgewicht von lange Zeit hypertonischen Tieren ist gegenüber der Norm deutlich erhöht.

II. Versuchsergebnisse

Allgemeines.

1. Der Blutdruckanstieg entwickelt sich während der ersten 30 Tage nach der Operation mit befriedigender Gleichmässigkeit und beträgt durchschnittlich 40—50 mm Hg. Nach Entfernen der Kapsel fällt der Blutdruck in den meisten Fällen 10—20 mm, um nachher auf der gleichen Höhe zu bleiben oder leicht wieder anzusteigen. Der Zeitpunkt der Kapselentfernung entscheidet nicht nur über die Höhe des Blutdruckanstieges, sondern beeinflusst den gesamten weiteren Verlauf. Insbesondere ist bei etwas frühzeitig erfolgter Kapselwegnahme der drei letzten Gruppen (Abb. 11—13) die Blutdruckerhöhung um 10 mm weniger stark. Bei Mittelwerten von 10 Tieren beeinflussen exzessive Werte eines einzelnen Tieres den Durchschnitt so wesentlich, dass bei parallelem Kurvenverlauf aus Differenzen von 10—15 mm keine Schlüsse gezogen werden können. Geringe Blutdruckwirksamkeit kommt deshalb nur schwer zur Geltung. Dagegen wird einer deutlichen Blutdrucksenkung in dieser Versuchsanordnung umso grösseres Gewicht beigemessen werden können.

2. Der Gewichtsanstieg erfolgt regelmässig. Bei einzelnen Gruppen ist Abschwächung oder Gewichtsstillstand zurzeit des höchsten Blutdruckanstieges vor Entfernung der Kapsel zu erkennen. Die täglichen Injektionen von Präparat 7337, die nicht ganz reaktionslos ertragen werden, bewirken einen geringeren Gewichtszuwachs. Mit der Injektion von Steroiden in öliger Lösung kann das Gewicht nicht beeinflusst werden. Entsprechend der geringeren Wachstumstendenz älterer Tiere verlaufen die Kurven gegen Ende des Versuches etwas flacher.

a) Steroide.

1. Perandren (Abb. 8)

Die Gewichtskurven der 4 Gruppen zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Vor Kapselentfernung tritt ein Gewichtsstillstand ein, dem ein verstärkter Anstieg folgt, sobald die Niere nicht mehr unter Kompression steht. Diesem Gewichtsanstieg entspricht eine Senkung des Blutdrucks, der im weiteren Verlauf wieder etwas ansteigt. Kastration hat auf die Entwicklung der Hypertonie keinen Einfluss, und Perandren ist sowohl bei Anwendung sofort nach Operation wie nach Kapselentfernung nicht blutdruckwirksam. Perandren wurde entsprechend den Nierenhypertrophieversuchen angewendet, bei denen sich mit gleicher Dosierung eine Nierengewichtssteigerung bemerkbar machte.

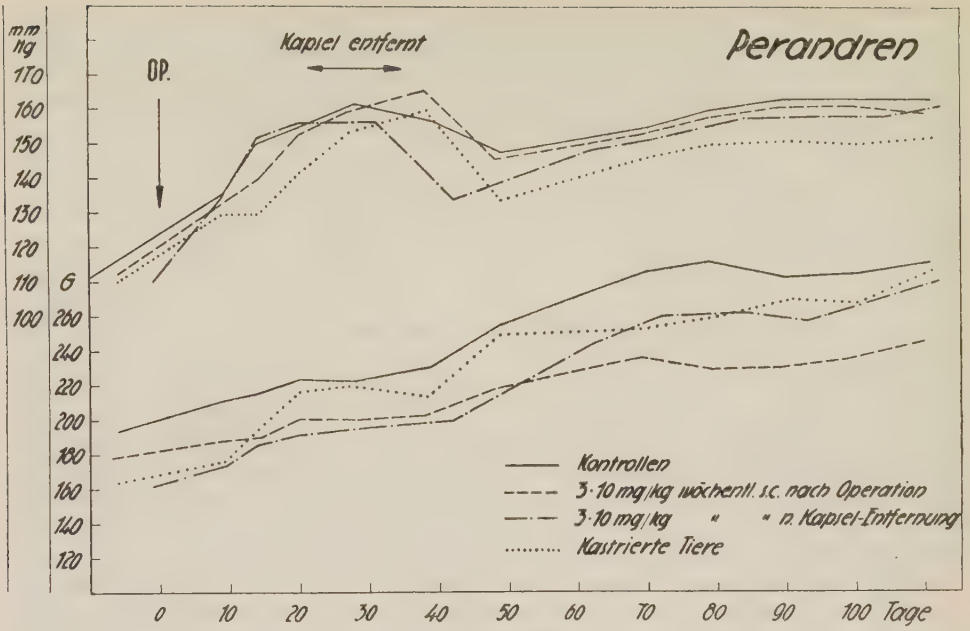

Abbildung 8. Mittelwerte von je 10—11 Tieren
Auf der Ordinate oben: Blutdruck in mm Hg, unten: G = Körpergewicht in g

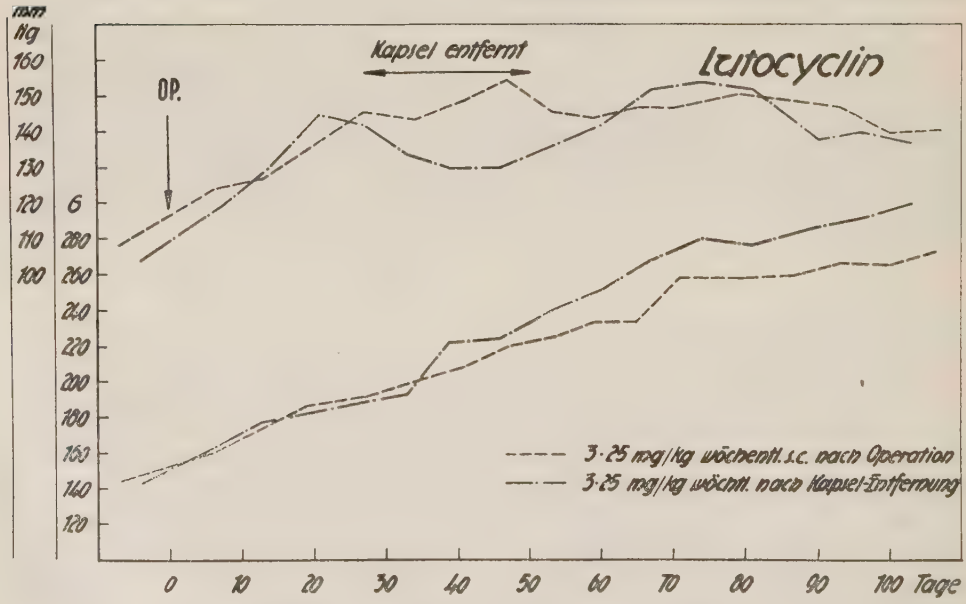

Abbildung 9. Mittelwerte von 11, bzw. 13 Tieren

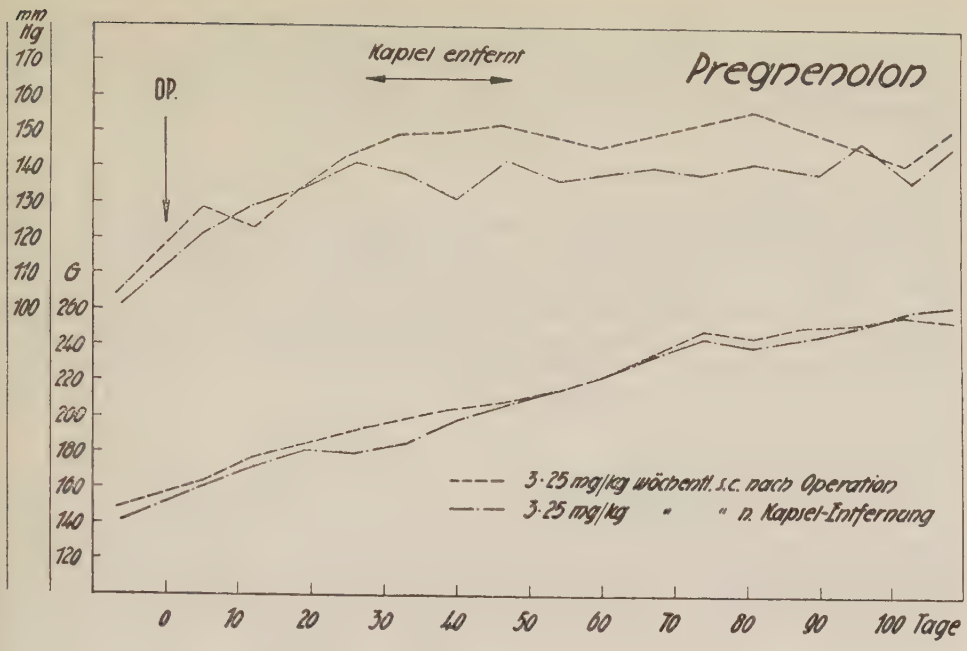

Abbildung 10. Mittelwerte von 11, bzw. 12 Tieren
Auf der Ordinate oben: Blutdruck in mm Hg. unten: G = Körpergewicht in g

2. Lutocyclin (Abb. 9).

Die erst nach Kapselwegnahme mit Lutocyclin behandelten Tiere können während der ersten Versuchsphase als Kontrollen angesehen werden. Die zurzeit der Kapselentfernung beträchtliche Blutdruckdifferenz der beiden Gruppen muss mit dem herabgesetzten Zustand einzelner Tiere erklärt werden, der sich nach der Kapselwegnahme wieder normalisierte. Entsprechend der fehlenden Blutdrucksenkung mit Perandren, trotz seiner nephrotrophen Wirkung, ist bei Lutocyclin keine Verstärkung des Blutdruckanstiegs zu verzeichnen, obwohl wir bei der starken Dosierung histologisch beträchtliche Degenerationserscheinungen hauptsächlich am Tubulusanteil der Nieren feststellen konnten.

3. Pregnenolon (Abb. 10).

Auch dieses Präparat lässt Blutdruck und Gewicht unbeeinflusst, bei ähnlicher degenerativer Wirkung auf die Nieren.

b) Sympathikolytika.

1. Priscol (Abb. 11).

Die Dosierung entspricht den fraktioniert gegebenen Maximaldosen beim Menschen. In dem dargestellten Versuch wurde das Mittel nicht fraktioniert, subkutan, zuletzt jeweils 24 Std. vor der Blutdruckmessung appliziert, um dabei

eine akute Beeinflussung zu vermeiden. Nach 60 Tagen wurden die Mengen verdoppelt, ohne dass der chronische Verlauf geändert werden konnte. Die vorübergehende Differenz zwischen Kontrollen und behandelten Tieren ist nicht bedeutungsvoll, da bei verschiedener Dosierung dauernd das gleiche Blutdruckniveau besteht.

2. Präparat 7337 (Abb. 12).

Die Kapselentfernung bei dieser und der folgenden Gruppe erfolgte etwas frühzeitig, sodass der Blutdruck im weiteren Verlauf einen geringeren Durchschnitt aufwies. In dieser Gruppe waren am meisten unspezifische, durch Infektionen bedingte Ausfälle zu verzeichnen, sodass bei Versuchsabschluss nur noch 50% der Tiere überlebend waren. Zudem befanden sich einzelne Tiere in herabgesetztem Allgemeinzustand, wodurch sich die Blutdruckdifferenz von 10 mm gegen Versuchsende erklärt.

c. Präparat 5968 (Abb. 13).

Die mit diesem Präparat behandelten Tiere zeigen als einzige einen Blutdruckanstieg, der 30 mm Hg nicht übersteigt, um im weiteren Verlauf immer 10 bis 20 mm Hg unter den Kontrollwerten zu bleiben. Es gelang aber nicht, den Blutdruck wieder auf den Ausgangswert zurückzuführen und zwischen den beiden Dosierungen bestehen keine entsprechenden Unterschiede. Da die Gewichtskurven parallel verlaufen und gleich viel Tiere überlebend blieben, kann nur auf eine geringe Blutdruckwirkung von 5968 geschlossen werden, ohne dass damit der Versuchsverlauf geändert werden könnte.

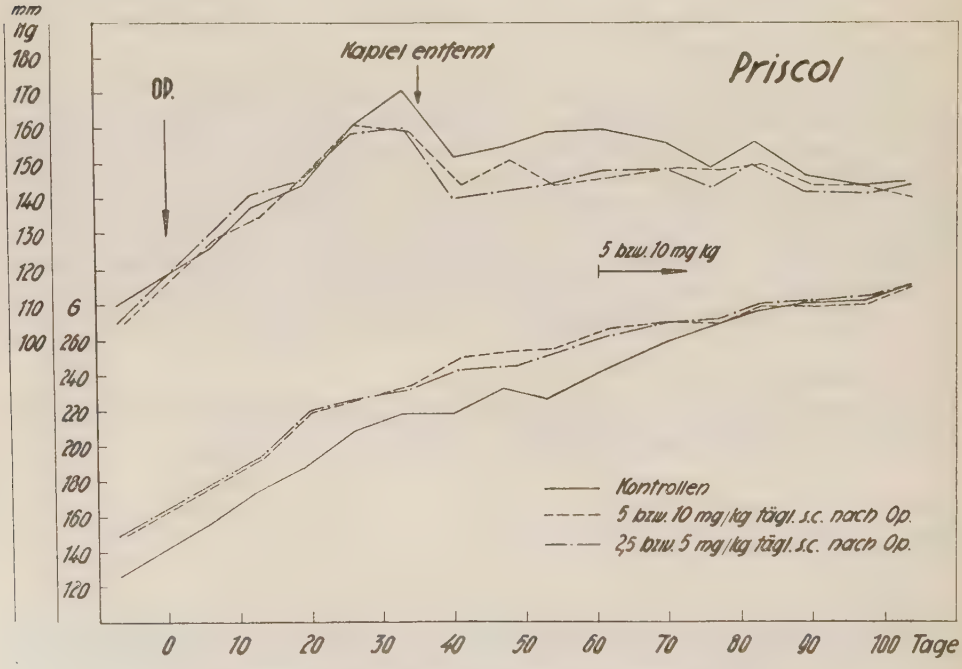

Abbildung 11. Mittelwerte von 11, bzw. 13 Tieren

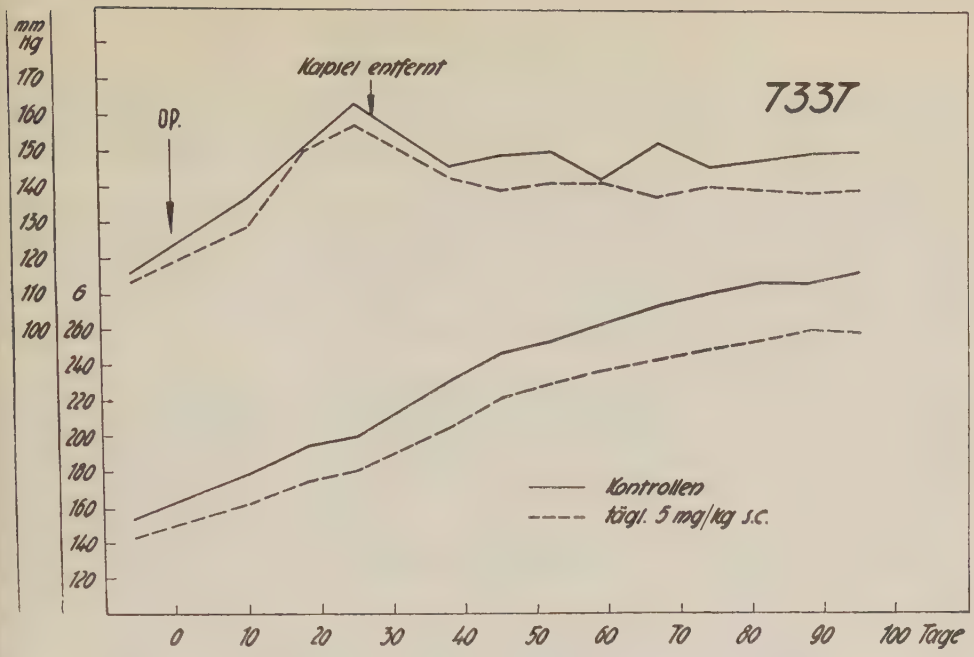

Abbildung 12. Mittelwerte von 14, bzw. 8 Tieren
Auf der Ordinate oben: Blutdruck in mm Hg. unten: G = Körpergewicht in g

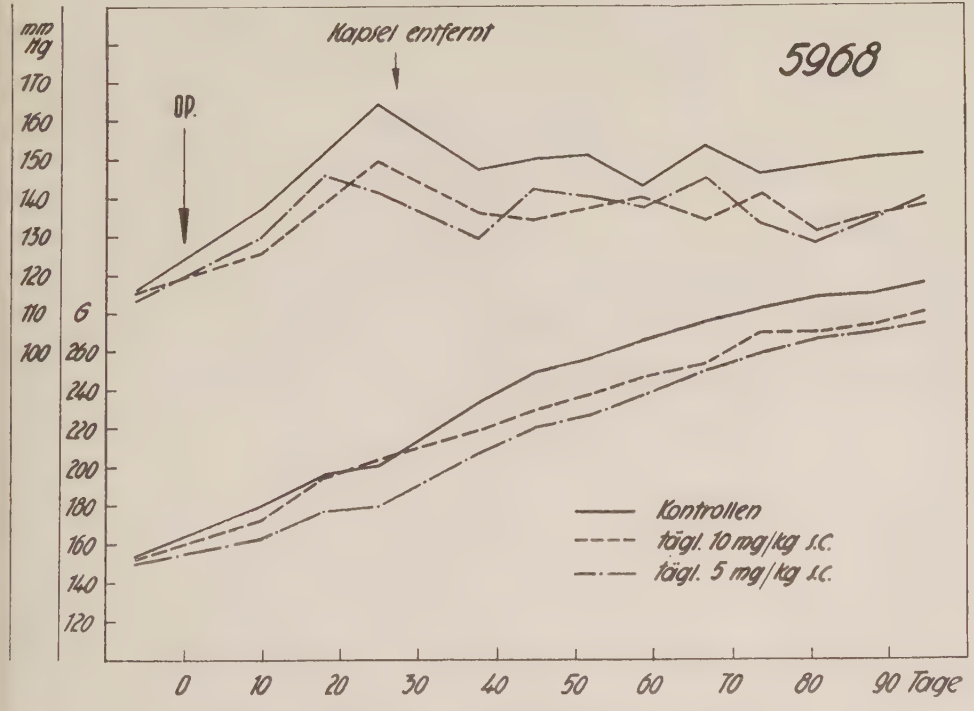

Abbildung 13. Mittelwerte von 14, bzw. je 10 Tieren

D. Zusammenfassung

1. Es wurde die Frage untersucht, ob der Wirkung auf die kompensatorische Nierenhypertrophie und der blutdrucksenkenden Wirkung verschiedener Stoffgruppen besondere Bedeutung für die chronische Herabsetzung des Blutdruckes experimentell hypertonischer Ratten zukommt.

2. Es ergab sich, dass von den untersuchten Steroiden Perandren, Lutocyclin und Pregnenolon in Bestätigung der Literaturangaben nur das Testosteron die kompensatorische Hypertrophie der Niere steigert und dass blutdrucksenkende Stoffe wie die Sympathikolytika Priscol und Präparat 7337 sowie Präparat 5968 mit zentral depressorischer Wirkung keinen Einfluss auf das Ausmass der Nierenhypertrophie haben.

3. Die chronische Behandlung von experimentell hypertonischen Ratten mit den genannten Stoffen ergab mit Ausnahme des Phtalazinderivates 5968 keine Blutdrucksenkung, trotzdem bei der verwendeten hochdruckerzeugenden Methode durch Entfernung der komprimierenden Celluloseacetatkapsel (Methode Meier und Zbinden) die Möglichkeit einer Nierenregeneration vorhanden war.

4. Es muss somit geschlossen werden, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen weder die Nierenhypertrophie befördernde Wirkung des Testosterons noch der sympathikolytische Effekt einen Wirkungstypus darstellen, der geeignet ist, den Verlauf der Hypertonie bei der Ratte zu verändern.

5. Die angedeutete Wirkung des Phtalazinderivates macht die Untersuchung weiterer Stoffgruppen mit der gleichen Versuchsanordnung notwendig.

E. Literaturverzeichnis

1. Bing, R. J.: Am. J. Physiol. *132*, 497, 1941
2. Kisch: Handb. d. Biochemie Ergänzungswerk I, 563, 1933
3. Soloway S., K. A. Oster: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *50*, 108, 1942
4. Friedman, B., S. Soloway, J. Marrus and B. S. Oppenheimer: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *51*, 195, 1942
5. Oster K. A. and H. Sobotka: J. Pharmac. *78*, 100, 1943
6. Oster K. A.: Nature *150*, 289, 1942
7. Schroeder H. A. and M. H. Adams: J. exp. Med. *73*, 531, 1941
8. Prinzmetal M., G. E. Alles, C. Margoles, St. Kayland and D. S. Davis: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *50*, 288, 1942.
9. Grollman A.: J. Pharmacol. *84*, 128, 1945
10. Reed R. K., L. A. Sapirstein, F. D. Southard and E. Ogden: Amer. J. Physiol. *141*, 707, 1944
11. Grollman A., T. R. Harrison and J. R. Williams: J. Pharmac. *69*, 76, 1940
12. Moss W. G. and G. E. Wakerlin: Federation Proceed. *3*, 34, 1944
13. Schwarz H. and W. M. Ziegler: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *55*, 160, 1944
14. a) Wakerlin G. E. and W. Gaines: Amer. J. Physiol. *130*, 568, 1940
    b) Wakerlin G. E., W. Gaines and S. O. Mosny: Am. J. Physiol. *127*, 487, 1940
15. Grollman A., T. R. Harrison and J. R. Williams jr: J. Pharm. *69*, 149, 1940
16. Chasis H., W. Goldring and H. W. Smith: J. clin. Invest. *21*, 369, 1942
17. Goldblatt H., J. R. Kahn and H. A. Lewis: J. A. M. A. *119*, 1192, 1942
18. Selye H: J. Urol. *42*, 637, 1939
19. Korenchevsky, Dennison and Kohn-Speyer: Bioch. J. *27*, 2, 1506, 1933
20. MacKay E. M.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. *45*, 216, 1940
21. Gasche P. und R. Meier: Helv. Med. Acta Suppl. Vol. *8*, 92, 1941
22. Wrete M.: Uppsala Läk. för. försk. N. F. *50*, 3—4, 1945
23. Zbinden F.: Helv. Physiol. Acta *4*, 513, 1946
24. Stewart G. N.: Am. J. Physiol. *58*, 45, 1921
25. Byrom F. N. and C. Wilson: J. Physiol. *93*, 301, 1938
26. Williams J. R., Harrison T. R. and A. Grollman: J. clin. Invest. *18*, 373, 1939
27. Sobin S. S.: Am. J. Physiol. *146*, 179, 1946
28. Shuler R. H., S. H. Kupperman, W. F. Hamilton: Am. J. Physiol. *141*, 625, 1944
29. Schroeder H. A.: J. exp. Med. *75*, 513 und 527, 1942

Vollständiges Literaturverzeichnis bei Braun-Menendez: „Renal Hypertension" Ch. Thomas, Publ. Springfield (111.) USA 1946

Lebenslauf

Stricker, Ernst Heinrich, geb. 21. 4. 1921 in Basel als Sohn des Heinrich Stricker und der Dora, geb. Brunnschweiler.

Ich besuchte die Primarschule und das humanistische Gymnasium in Basel, an dem ich im Frühling 1940 die Maturität erlangte. Im Sommer 1941 bestand ich das I. Propädeutikum, im Herbst 1942 die anatomisch-physiologische Prüfung. Herbst 1946 Staatsexamen. Seither war ich mit der Ausarbeitung meiner Dissertation beschäftigt, zuerst im Pharmakologischen Institut der Universität Basel, seit Frühling 1947 in den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel.